

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-009375

(43)Date of publication of application : 14.01.1992

(51)Int.CI.

C07D277/48

A61K 31/425

(21)Application number : 02-109016

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 25.04.1990

(72)Inventor : SODA TAKASHI

IKEDA HITOSHI

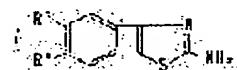
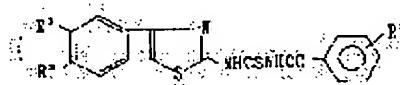
MOMOSE YU

(54) THIOUREA DERIVATIVE AND AGE GENERATION INHIBITOR

(57)Abstract:

NEW MATERIAL:A compound expressed by formula I [R1 and R2 form halogen together with C in bonded benzene ring or benzene ring substitutable with alkyl, etc.; R3 is halogen, alkyl or OH, etc.; or, R1 and R2 are oxo together with C in bonded benzene ring or cyclopentene or cyclohexen substituted with OH; R3 is H, halogen or thiol, etc.; etc.].

EXAMPLE:



1-benzoyl-3-[4-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-thiazolyl]-2-thiourea.

USE: Used as an AGE generation inhibitor or a preventive and a remedy of diabetic complication or arterial sclerosis.

PREPARATION: An aminothiazole derivative expressed by formula II or salt of the derivative is reacted with an isothiocyanate derivative expressed by formula III in a solvent (e.g. dioxane) or without solvent at 0–150° C to afford the compound expressed by formula I.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

⑪ 公開特許公報 (A)

平4-9375

⑤Int.Cl.⁵C 07 D 277/48
A 61 K 31/425

識別記号

ADP

庁内整理番号

9164-4C
7475-4C

⑥公開 平成4年(1992)1月14日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全8頁)

⑦発明の名称 チオ尿素誘導体及びAGE生成阻害剤

⑧特 願 平2-109016

⑨出 願 平2(1990)4月25日

⑩発明者 左右田 隆	大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号
⑪発明者 池田 衡	大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-712号
⑫発明者 百瀬 祐	大阪府寝屋川市三井南町30番2-903号
⑬出願人 武田薬品工業株式会社	大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
⑭代理人 弁理士 岩田 弘	外4名

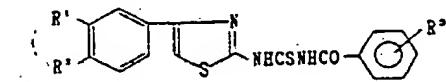
明細書

1. 発明の名称

チオ尿素誘導体及びAGE生成阻害剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



[式中、(i) R¹とR²は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、水酸基で置換されていてもよいベンゼン環を形成し、R³はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R⁴-COO- (式中、R⁴はアルキル基を示す)で表わされる基を示すか、(ii) R¹とR²は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともにオキソ基又は水酸基で置換されたシクロヘンテン又はシクロヘキセンを形成し、R³は水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R⁴-COO- (式中、R⁴はアルキル基を示す)で表わされる基を示すか、又は(ii) R¹とR²は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともにオキソ基又は水酸基で置換されたシクロヘンテン又は

で表わされる基を示すか又は、(iii) R¹は水素原子で、R²及びR³はそれぞれ水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R⁴-COO- (式中、R⁴はアルキル基を示す)で表わされる基を示す]で表わされるチオ尿素誘導体又はその塩を含有することを特徴とするAGE生成阻害剤。

(2) 一般式



[式中、(i) R¹とR²は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基若しくは水酸基で置換されていてもよいベンゼン環を形成し、R³はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R⁴-COO- (式中、R⁴はアルキル基を示す)で表わされる基を示すか、又は(ii) R¹とR²は結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともにオキソ基又は水酸基で置換されたシクロヘンテン又は

シクロヘキセンを形成し、R'は水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R'COO- (式中、R'はアルキル基を示す)で表わされる基を示す]で表わされるチオ尿素誘導体又はその塩。

3 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、チオ尿素誘導体またはその塩とそれらを含んでなる医薬品とりわけAGE生成阻害剤に関する。

従来の技術

近年糖尿病や動脈硬化に伴う多様な生理的障害を引き起こすものとして、非酵素的グリコシル化 (nonenzymatic glycosylation)による蛋白の糖化が注目されている。すなわち、血中のブドウ糖が単純な化学反応により非酵素的に蛋白のアミノ基とシップ塩基で結合し、さらにアマドリ転位により比較的安定なケトアミン誘導体 (1-アミノ-1-デオキシフルクトース)を形成するもので、蛋白の構造および機能に変化をもたらす。このア

が関係している。老化に伴う細い血管の基底膜の肥厚、腎臓の機能低下を引き起こす腎糸球体基底膜の肥厚にもAGEの関与が確認されている [M. ブラウンリー (M. Brownlee) ら、サイエンス (Science)、232巻、1629頁、1986年]。

M. ブラウンリーらは、アミノグアニジンがアマドリ転位生成物からAGEへの移行を抑制することを報告し [M. ブラウンリー (M. Brownlee) ら、サイエンス (Science)、232巻、1629頁、1986年] 老化に伴う疾患を予防する医薬品として注目されている。

発明が解決しようとする課題

しかしながら、上記アミノグアニジンは必ずしもその作用が十分とは言えず実用的に十分満足できるAGE生成阻害剤は未だ見出されていない。本発明の目的は、AGE生成阻害作用を有し、糖尿病性合併症や動脈硬化の予防・治療剤として有用な化合物及びそれらを含有する医薬を提供することである。

課題を解決するための手段

アドリ転位生成物はさらに数ヶ月から数年のうちに脱水反応を起こしてAGE (advanced glycosylation end products)とななければならぬブドウ糖誘導体へと不可逆的に変わる。AGEは黄褐色で蛍光を発し、近くにある蛋白と結合して架橋を形成する性質をもっている。AGEにより架橋を形成した蛋白は種々の組織において障害を生じると考えられている。糖尿病では血管の上昇に比例してこの蛋白の非酵素的糖化が増加するが、これが糖尿病性合併症をひきおこす原因のひとつになるとされている [A. セラミ (A. Cerami) ら、メタボリズム (Metabolism)、28巻 (Suppl. 1) 431頁、1979年。Y. M. モニエール (Y. X. Monier) ら、ニューイングランド ジャーナル オブ メディシン (New England Journal of Medicine)、314巻、403頁、1986年]。この過程はまた老化の原因とも考えられる。たとえば、老人性白内障は目の水晶体の蛋白であるクリスタリンのAGE化が関与している。さらに、アテローム性動脈硬化症の病変にもAGEの形成

本発明者は、AGEの生成を阻害することにより前述の諸疾患を予防するのに有用な化合物について幅広い研究を行ったところ、下記する本発明のチオ尿素誘導体が強いAGE生成抑制作用を有することを見いだし本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式



[式中、(i) R' と R' は結合するベンゼン環の 2 個の炭素原子とともに、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基若しくは水酸基で置換されてもよいベンゼン環を形成し、R' はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R'COO- (式中、R' はアルキル基を示す) で表わされる基を示すか、(ii) R' と R' は結合するベンゼン環の 2 個の炭素原子とともにオキソ基又は水酸基で置換されたシクロベンテン又はシクロヘキセンを形成し、R' は水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若し

くは式 R^1COO- (式中、 R^1 はアルキル基を示す)で表わされる基を示すか又は、(iii) R^1 は水素原子で、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素原子又はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、チオール基、若しくは式 R^1COO- (式中、 R^1 はアルキル基を示す)で表わされる基を示す]で表わされるチオ尿素誘導体(以下チオ尿素誘導体(I)と略称することがある)またはその塩を含有してなるAGE生成阻害剤に関する。式(I)で表わされる化合物のうち、(i)、(ii)で定義される化合物は從来文献未記載の化合物である。

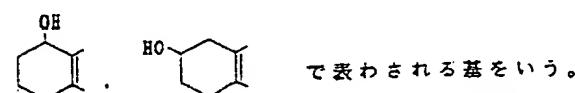
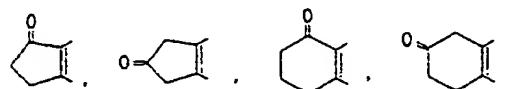
R^1 、 R^2 、 R^3 で表わされるアルキル基としては直鎖状、分枝状、環状の炭素数1～10のものが好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシル、ヘプシル、オクチル、ノニル、シクロブロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。これらのうち、とりわけ炭素数1～6のものが好ましい。

ハロゲン原子がそれぞれ好ましい。又同じく置換基としてのアルコキシ基としては、 R^1 、 R^2 、 R^3 に関し、上記した炭素数1～10の直鎖状、分枝状、環状のアルキル基を有するアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、シクロブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、シクロペントキシ、ヘキシルオキシ、シグロヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、シクロヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなど)が好ましい。尚、これらの置換基は、 R^1 と R^2 が結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに形成するベンゼン環上のいずれの位置で置換されていてもよい。

化合物(I)の塩としては、例えばチアゾール環についての医薬的に許容し得る、塩酸、硫酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマール酸等の酸塩あるいは、 $-NHCSNNH-$ 基のナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩等があげられる。

R^1 、 R^2 で表わされるハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素があげられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

R^1 と R^2 が結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに形成するオキソ基又は水酸基で置換されたシクロヘンテン及びシクロヘキセンとは、例えば式

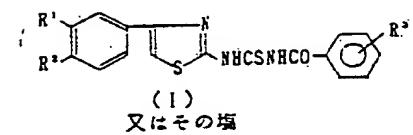
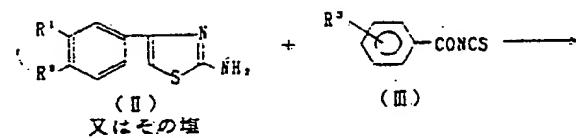


尚、 R^3 はフェニル環上、カルボニル基の結合部位に対し、o位、m位、p位いずれの位置に結合していてもよい。

又、 R^1 、 R^2 が、結合するベンゼン環の2個の炭素原子とともに形成するベンゼン環上の置換基としてのアルキル基としては、 R^1 、 R^2 、 R^3 について上記したようなアルキル基が、ハロゲン原子としては、 R^1 、 R^2 について上記したようなハ

上記化合物(I)又はその塩は例えば次の様にして製造できる。

A法



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記(i)、(ii)、(iii)と同意義を有する。]

すなわち、アミノチアゾール誘導体(II)又はその塩とインチオシアナート誘導体(III)を溶媒中、あるいは溶媒なしで加熱することにより化合物(I)又はその塩を得ることができる。ここで(II)の塩としては、アミノ基や R^3 の塩基性基(ジアルキルアミノ基)についての酸塩(塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等)があげられる。かかる溶媒としては、例

えはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N,N-ジメチルオルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、アセトンあるいはこれらの混合溶媒などがあげられる。反応温度は約0℃～約150℃、好ましくは約10℃～100℃であり、反応時間は、通常0.1～50時間、好ましくは0.5～20時間である。

B.注

本法ではR¹またはR²がアセトキシ基である化合物をアルコール中、酸で処理することにより、R¹またはR²が水酸基である化合物を製造する。溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類あるいはアルコール類とエーテル(テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の混合溶媒が用いられる。酸(塩酸、硫酸等)の使用量は

[N]J(1976年)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

チオ尿素誘導体(I)又はその塩は、優れたAGE生成阻害作用を有しているので、人及び家畜の医薬として利用され、蛋白のAGEへの移行によって引き起こされる種々の疾患を治療及び予防するAGE生成阻害剤として安全に使用される。

チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、単独ではなく他の活性成分と組み合わせて、必要により中和剤、安定剤、分散剤等の補助剤を加えて常法に従って、例えばカプセル、錠剤、粉末、溶液、懸濁液またはエリキシル等の製剤として使用することができる。これらは、非経口的に(例えば、直腸投与)または経口的に投与することができる。

チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、結合剤例えばシロップ、アラビヤゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム、ポリビニルピロリドンなど、充填剤例えばラクトース、糖類、とうもろこし澱粉、磷酸カルシウム、ソルビトール、グリシンなど、滑潤剤例えばステアリン酸マグネシ

通常大過剰であり、反応温度は-20℃～100℃、好ましくは0℃～80℃である。反応時間は通常0.1～10時間、好ましくは0.2～5時間である。

このようにして得られるチオ尿素誘導体(I)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記の製造方法で用いられるアミノチアゾール誘導体(II)は例えばケミカル アブストラクツ(Chemical Abstracts), 53卷, 14089e(1959年); ケミカル アブストラクツ, 105卷, 221003s(1986年); ヨーロピアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(European Journal of Medicinal Chemistry), 16卷, 355頁(1981年); 新実験化学講座, 14卷、「有機化合物の合成と反応[N]」(1976年)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により、イソチオシアナート誘導体(III)は例えば新実験化学講座, 14卷、「有機化合物の合成と反応

ウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなど、崩壊剤例えば馬鈴薯澱粉など、または湿润剤例えばナトリウムラウリルサルファート等と適宜混合したのち、常法に従って経口投与用の錠剤、カプセル剤、散剤、粉末等とすることができる。錠剤、散剤等は自体公知の方法によってフィルムコーティングすることもできる。経口用製剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの液状製剤として用いてよい。

チオ尿素誘導体(I)またはその塩を含有する直腸投与用製剤は、常法に従って座剤用基剤、添加剤およびチオ尿素誘導体(I)またはその塩を混合し、例えば油性の固型座剤、半固型の軟膏状座剤、液状組成物をソフトカプセルに充填したカプセル座剤とすることによって製造する。チオ尿素誘導体(I)またはその塩は製剤全体に対して、通常ほぼ0.5～5.0重量%程度の範囲から選ばれるが、何もこれに限定されるものではない。本発明においてチオ尿素誘導体(I)またはその塩の吸収をより増大させ、あるいは吸収速度をコントロールす

る等の目的で、製剤に他の非イオン性界面活性剤、例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテルなどを併用してもよく、あるいはアニオニン性界面活性剤を配合することも出来る。また、チオ尿素誘導体(I)またはその塩の溶解性あるいは安定性を増すために種々の塩あるいは安定化剤を配合、添加することもできる。そのほか、製剤的に必要な場合には分散剤、防腐剤等を加える事もできる。

また、これらの製剤に、例えば公知の酸化防止剤、防腐剤、滑沢剤、粘稠剤または風味剤等の成分を常法に従って混合してもよい。さらに、製剤に他の活性成分を混合して目的のAGE生成阻害作用を示す製剤とすることもできる。

チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、AGE生成阻害剤として、例えば人や哺乳動物の糖尿病合併症、老人性白内障、アテローム性動脈硬化症、腎糸球体基底膜の肥厚などの治療及び予防に用いることができる。チオ尿素誘導体(I)またはその塩の1日の投与量は、患者の状態や体重、投与の

イエンス、232巻、1629頁、1986年]に準じて行った。即ち、0.5M-リン酸緩衝液(pH 7.4)中に牛血清アルブミン(フラクションV、和光純薬、20%)、D-グルコース(100mM)及びアジ化ナトリウム(3mM)を溶解し、反応液とした(対照)。検体をジメチルスルホキシドに溶解し、1mMまたは0.5mMになるように反応液に添加した。これらの溶液を37°Cで7日間インキュベートした。インキュベート前および後に溶液をリン酸緩衝液にて希釈し、励起波長370nm、蛍光波長440nmにて蛍光を測定(RF-510型蛍光光度計、島津製作所)し、その変化量(ΔF)を用いて次式に従い生成率(%)を算出した。なお、盲検としてD-グルコースを含まぬ反応液を用いた。

$$\text{生成率} = \frac{\Delta F(\text{検体}) - \Delta F(\text{盲検})}{\Delta F(\text{対照}) - \Delta F(\text{盲検})} \times 100$$

この方法に従った測定結果を第1表に示す。

方法等により異なるが、非経口投与では成人体重1kg当たり活性成分(チオ尿素誘導体(I)またはその塩)として約0.05~80mg、好ましくは約0.1~10mgであり、毎日2~4回に分けて直腸投与により投与するのが適当であり、また経口投与では、1日当たり1~3回に分けて成人の体重1kg当たり活性成分(チオ尿素誘導体(I)またはその塩)約0.5~100mg好ましくは約1.0~50mgが適当である。

さらに付言すれば、チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、体内分布に優れかつ実質的に副作用がなく蛋白のAGEへの移行による疾患に対して優れた治療及び予防効果を示す理想的なAGE生成阻害剤である。

(作用)

チオ尿素誘導体(I)またはその塩は、優れた糖化蛋白の変成物質(AGE)生成阻害作用を示す。

実験例

Advanced Glycosylation End products(AGE)の生成とその割定はブラウンリーらの報告[サ

第1表

化合物 実施例No.	AGE生成率 (コントロール値に対する%)
1	51 ¹⁾
3	11 ¹⁾
8	62 ¹⁾
10	41 ¹⁾
15	49 ²⁾
16	56 ²⁾
19	37 ²⁾
22	18 ²⁾
23	0 ¹⁾
25	55 ¹⁾
27	0 ¹⁾
28	0 ¹⁾
29	42 ¹⁾
31	2 ¹⁾
32	19 ¹⁾
33	0 ¹⁾
34	0 ¹⁾

36	13 ¹⁾
38	33 ¹⁾
41	50 ¹⁾

1) 検体濃度: 1 mM 2) 検体濃度: 0.5 mM

上記結果より反応液に化合物(1)又はその塩を添加した場合にはAGEの生成が、添加していない場合(AGE生成率=100%)に比べて少なく、従って、化合物(1)又はその塩がすぐれたAGE生成抑制作用を有していることがわかる。

発明の効果

本発明のチオ尿素誘導体(1)またはその塩は、上記実験例からも明らかなように優れたACE生成抑制又は阻害作用を有しているので、本発明により蛋白のAGEへの移行が原因となって引き起こされる疾病の予防、治療のために有用な新しいAGE生成阻害剤が提供される。

実施例

つぎに実施例をあげて本発明をさらに具体的に

分析値: C, 62.07; H, 4.07; N, 10.29.

実施例2～12

実施例1と同様にして第2表の化合物を得た。

実施例13

チオシアノ酸アンモニウム(4.19 g)のアセトン(130 mL)溶液に4-クロロベンゾイルクロリド(9.62 g)を加え、水浴上で1分間加熱した後室温で1時間かきませた。ついで2-アミノ-4-(4-イソプロピルフェニル)チアゾール(10.0 g)を加え4時間加熱還流した。反応混合物を水に注いで析出結晶をろ取し、水及びエタノールで洗浄した。ジクロロメタン-エタノールから再結晶し1-(4-クロロベンゾイル)-3-[4-(4-イソプロピルフェニル)-2-チアゾリル]-2-チオウレア(11.2 g、収率59%)の無色針状晶を得た。mp. 210-211°C。C₂₁H₂₂N₂O₂S₂として

計算値: C, 57.75; H, 4.36; N, 10.10.

分析値: C, 57.61; H, 4.32; N, 10.03.

実施例14～22

説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、融点はすべて熱板法で測定し未補正である。

以下の記載において、Meはメチル基を、Etはエチル基を、iPrはイソプロピル基を、tBuはtert-ブチル基を、Acはアセチル基をそれぞれ示す。

実施例1

2-アミノ-4-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)チアゾール(2.0 g)、ベンゾイルイソチオシアナート(1.60 g)およびアセトン(200 mL)の混合物を3時間加熱還流後冷却した。析出した結晶をろ取後、ジクロロメタン-メタノールから再結晶し、1-ベンゾイル-3-[4-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-チアゾリル]-2-チオウレア(2.05 g、収率61%)を無色針状晶として得た。mp. 233-234°C。C₂₁H₂₂N₂O₂S₂として

計算値: C, 61.89; H, 4.20; N, 10.31。

実施例13と同様にして第3表の化合物を得た。

実施例23

4-アセトキシ安息香酸(1.00 g)のTHF(10 mL)溶液にDMF(1滴)を加えたのち、オキザリルクロリド(7.75 mg)を加え、室温で1時間かくはんした。溶媒をアセトン(10 mL)に替えたのち、チオシアノ酸アンモニウム(510 mg)のアセトン(10 mL)溶液を加え、水浴上で1分間加熱したのち室温で10分間かきませた。ついで2-アミノ-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)チアゾール(1.27 g)のアセトン(10 mL)溶液を加え、55-60°Cで3時間かきませた。反応混合物を水に注いで析出結晶をろ取、水及びエタノールで洗浄した。ジクロロメタン-エタノールから再結晶し、1-(4-アセトキシベンゾイル)-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-チアゾリル]-2-チオウレア(1.33 g、収率53%)の淡黄色プリズム晶を得た。mp. 212-213°C。

実施例24～39

実施例23と同様にして第4表の化合物を得た。

実施例40

1-(4-アセトキシベンゾイル)-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-チアゾリル]-2-チオウレア(5.85g)と6N HCl-MeOH(80ml)の混合物を室温で1時間、さらに60℃で30分かくはんした。反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後シリカゲルカラムクロマトを通して精製し、得られた結晶をジクロロメターン-エタノールから再結晶し、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-3-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-チアゾリル]-2-チオウレア(2.08g、収率39%)を無色ブリズム晶として得た。m.p. 212-213℃。

C₂₁H₂₁N₃O₂S₂として

計算値・C, 61.58; H, 4.68; N, 10.26.

分析値・C, 61.65; H, 4.69; N, 10.27.

実施例41~43

実施例40と同様にして第5表の化合物を得た。

第2表



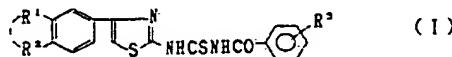
実施例 No.			収率 (%)	再結晶 溶媒	m.p. (°C)
2			67	DMF-H ₂ O	240-241 (分解)
3			74	CH ₂ Cl ₂ - アセトン	235-236
4			49	アセトニ- EtOH	212-213
5			54	アセトニ- iPr ₂ O	191-192
6			70	アセトニ- EtOH	212-213
7			73	DMF-H ₂ O	225-226
8			53	アセトニ- EtOAc	196-197
9			66	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	213-214
10			75	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	215-216
11			68	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	224-225
12			72	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	182-183

第3表



実施例 No.			収率 (%)	再結晶 溶媒	m.p. (°C)
14			67	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	220-221
15			70	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	214-215
16			63	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	188-189
17			63	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	179-180
18			55	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	213-214
19			55	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	207-208
20			62	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	204-205
21			55	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	148-149
22			59	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	199-200

第4表



実施例 No.			収率 (%)	再結晶 溶媒	m.p. (°C)
24			71	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	214-215
25			65	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	210-211
26			56	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	205-206
27			52	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	196-197
28			15	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	196-197
29			20	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	178-179
30			62	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	203-204
31			31	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	193-194
32			59	CH ₂ Cl ₂ - EtOH	180-181

第5表

実施例 No.			収率 (%)	再結晶 溶媒	m.p. (°C)
33	iPr-	--Et	53	CH ₂ Cl ₂ , -EtOH	184-185
34	iPr-	--iPr	44	CH ₂ Cl ₂ , -(iPr) ₂ O	161-162
35	iPr-	--tBu	44	EtOH	172-173
36	tBu-	--Et	64	CH ₂ Cl ₂ , -EtOH	194-195
37	tBu-	--tBu	40	CH ₂ Cl ₂ , -EtOH	195-196
38	C ₆ H ₅ -	--Et	66	CH ₂ Cl ₂ , -EtOH	172-173
39	C ₆ H ₅ -	--tBu	32	CH ₂ Cl ₂ , -EtOH	148-149



実施例 No.			収率 (%)	再結晶 溶媒	m.p. (°C)
41		--OH	79	アセトン -EtOH	240-241
42		--OH	85	DMF-H ₂ O	233-234
43		OH-	32	CHCl ₃ , -MeOH	231-232 (分解)

代理人 弁理士 岩田 弘(ほか4名)